



УДК: 616-006.43

АНАЛИЗ РОЛИ ПОЛИМОРФИЗМОВ PRO72ARG ГЕНА TP53 И CALR2 (CALR52DEL) В РАЗВИТИЕ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИИ

¹Мусашиайхова Ш.М., ¹Мусашиайхов У.Х., ²Бобоев К.Т.

¹Андижанский государственный медицинский институт.

²Республиканский специализированный научно - практический медицинский центр гематологии МЗ РУз (РСПМЦГ МЗ РУз).

✓ Резюме

У 54 больных с ЭТ проведён исследование частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 и CALR2 (CALR52del). Установлена значимая зависимость между шансом выявления ЭТ и положительного генотипа полиморфизма CALR2 (CALR52del). Эти данные позволяют предложить тестирование данного локуса для диагностики ЭТ.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, Pro72Arg гена TP53, CALR2, эссенциальная тромбоцитемия, хронический миелопролиферативные заболевание.

ЭССЕНЦИАЛ ТРОМБОЦИТЕМИЯ РИВОЖЛАНИШИШИДАГИ TP53 PRO72ARG ВА CALR2 (CALR52DEL) ГЕНИНИНГ ПОЛИМОРФИЗМЛАРИНИНГ РОЛИНИ ТАҲЛИЛ ҚИЛИШ

¹Мусашиайхова Ш.М., ¹Мусашиайхов У. Х., ² Бобоев К. Т.

¹ Андижон Давлат Тиббиёт Институти.

² Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни Сақлаш Вазирлиги Республика ихтисослаштирилган Гематология илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги РИГИАТМ).

✓ Резюме

ЭТ билан 54 та беморда TP53 Pro72Arg ва CALR2 (CALR52del) генларининг аллел ва генотипларининг тарқалиш частотаси ўрганилди. CALR2 (CALR52del) полиморфизмининг мусбат генотипи ва ЭТ ни аниқлаш имконияти ўртасида юқори боғлиқлик аниқланди. Ушбу маълумотлар ЭТ диагностикаси учун ушбу локусни текширишни таклиф қилишга имкон беради.

Калит сўзлар: генетик полиморфизм, TP53 ген Pro72Arg, CALR2, эссенциал тромбоцитемия, сурункали миелопролифератив касаллик.

ANALYSIS OF THE ROLE OF PRO72ARG POLYMORPHISMS OF THE TP53 AND ALR2 GENE (CALR52DEL) WITH THE DEVELOPMENT OF ESSENTIAL THROMBOCYTEMIA

¹Musashaykhova Sh.M., ¹Musashaykhov U.Kh., ² Boboev K.T.

¹Andijan State Medical Institute.

²Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (RSSPMCH of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan).

✓ Resume

In 54 patients with ET, the frequency of distribution of alleles and genotypes of Pro72Arg polymorphism in the TP53 and CALR2 (CALR52del) genes was studied. A significant relationship was established between the chance of detecting ET and the positive genotype of CALR2 polymorphism (CALR52del). These data allow us to propose testing of this locus for the diagnosis of ET.

Keywords: genetic polymorphism, TP53 gene Pro72Arg, CALR2, essential thrombocytopenia, chronic myeloproliferative disease.

Актуальность

Достигнутый на сегодняшний день прогресс в гематологии настоятельно требует от исследователей неизменного обновления собственных познаний и внедрения современных способов диагностики, а также лечения хронических миелопролиферативных заболеваний (ХМПЗ). К ХМПЗ относятся некоторые клональные Ph-негативные гематологические заболевания. Наиболее частыми из них являются истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ) [1, 2].

Настоящие причины развития ХМПЗ до настоящего времени до конца не установлены. Многие исследователи считают, что развитие болезни характеризуется многоэтапностью, где склонность к заболеванию развивается под воздействием внешних факторов, которые повреждают геном нормальной клетки и становятся причиной её злокачественной трансформации, вследствие чего происходит излишняя продукция зрелых клеток эритроидного, мегакариоцитарного и гранулоцитарного ростков со сравнительным длительным течением болезни. Несмотря на то, что в последние годы удалось достичь больших успехов в расшифровке генетических механизмов развития ХМПЗ, изначальная мутация, приводящая к злокачественной трансформации гемопоэтической клетки, всё ещё остаётся не установленной [3, 4].

Современные достижения в изучении генетических причин развития миелопролиферативных заболеваний напрямую связаны с недавним выявлением ряда генетических мутаций, наиболее важными из которых являются полиморфизмы генов *Jak2* и *MPL*. Эти и другие гены кодируют регуляторные белки, владеющие тирозинкиназной активностью, и с ними тесно связаны молекулярно-генетические механизмы развития ХМПЗ. Развитие мутаций в данных генах считается свойственной особенностью этой группы болезней кроветворной системы [5, 6].

Диагностика и лечение ХМПЗ является актуальной проблемой современной гематологии. ХМПЗ являются относительно редкими заболеваниями системы крови - несколько случаев на 100000 населения в год, но пациенты с ХМПЗ регулярно встречаются в практике гематолога. ХМПЗ преимущественно обнаруживается у лиц зрелого и пожилого возраста, но, в то же время, нередко и у больных моложе 40 лет. Медиана выживаемости варьирует от 1,4 до 9,1 года. Общая продолжительность жизни больных составляет около 5-ти лет [7, 8]. Возросший за последнее время интерес к этому заболеванию обусловлен повышением частоты выявления ХМПЗ у лиц в разных возрастных группах. Причиной этому является широкое использование автоматических анализаторов клеточного состава крови, а также внедрение новых молекулярно-генетических и иммунологических методов диагностики этих заболеваний [9, 10].

Цель исследования. Оценить частоту носительства генетических полиморфизмов Pro72Arg гена TP53 и CALR2 (CALR52del) у больных с ЭТ по сравнению группа больными с ИП и её роль в развитии ЭТ.

Материал и методы

Для решения поставленных задач нами было проведено генетическое исследование у 54 больных с ЭТ, обратившихся к Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии МЗ РУз (РСНПМЦГ МЗ РУз). Ташкент, Узбекистан. которые составили основную группу.

Группу сравнения составили 60 больных с истинной полицитемией.

Диагностика данных заболеваний осуществлялась в соответствии с принятыми в настоящее время рекомендациями и на основании клинических и лабораторных (гемостазаологических) данных исследования

Тестирование генетических полиморфизмов Pro72Arg гена TP53 и CALR2 (CALR52del) осуществляли на приборе Rotor-Gene Q (Qiagen, Германия), с использованием коммерческого тест-набора ООО «Синтол» (Россия). Статистическую обработку результатов выполняли с помощью стандартного пакета прикладных программ OpenEpi V.9.2

Результат и обсуждение

Результаты расчётов отклонений наблюдаемых и ожидаемых частот распределения аллелей и генотипов генетических полиморфизмов Pro72Arg гена TP53 и CALR2 (CALR52del) в основной группе больных и в группе сравнения показали, что в исследованных группах

фактическое распределение генотипов полиморфизма C807T соответствовало ожидаемым при равновесии Харди-Вайнберга (РХВ) ($p < 0.05$).

При сравнительном анализе полиморфного маркера Pro72Arg в гене TP53 в подгруппе пациентов с ЭТ получены следующие результаты.

В подгруппе больных с ЭТ благоприятный аллель Pro был выявлен у 77.4% пациентов. А неблагоприятный аллель Arg был обнаружен 22.6%. Ассоциативная связь выше указанных аллелей показала отсутствие шанса обнаружение ЭТ в присутствии этого аллеля в сравнение группе больных с ИП ($\chi^2=0.4$; OR=1.2; 95% CI:0.61-2.56; $p=0.6$ и $\chi^2=0.4$; OR=0.6; 95% CI:0.39-1.65; $p=0.8$). (таб.1).

Далее в ходе данного исследование было проанализировано, ассоциативная связь полиморфных маркеров Pro/Pro, Pro/Arg, Arg/Arg в гене TP53 в группе больных с ЭТ и все выше указанные генотипы были в незначительных количествах у больных с ЭТ в сравнение группа больными с ИП (64.5% и 55.0 % соответственно, при $\chi^2=0.8$; OR=1.5; 95% CI:0.61-3.63; $p=0.4$; 25.8% и 36.7 % соответственно, при $\chi^2=1.1$; OR=0.6; 95% CI:0.23-1.56; $p=0.3$ и 9.7% и 8.3 % соответственно, при $\chi^2=0.0$ OR=1.2; 95% CI:0.26-5.29; $p=0.9$). Это означает об отсутствии ассоциации данных генотипов (Pro/Pro, Pro/Arg и Arg /Arg) в отношении шанса обнаружение ЭТ в сравнение группе больных с ИП. (таб.1).

Таблица 1

Ассоциативная связь между полиморфизмом полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 в группе больных с ЭТ и ИП

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	p	OR	95% CI
	ЭТ		ИП					
	n	%	n	%				
Pro	48	77.4	88	73.3	0.4	$p < 0.6$	1.2	0.61 - 2.56
Arg	14	22.6	32	26.7	0.4	$p < 0.6$	0.8	0.39 - 1.65
Pro/ Pro	20	64.5	33	55.0	0.8	$p < 0.4$	1.5	0.61 - 3.63
Pro/Arg	8	25.8	22	36.7	1.1	$p < 0.3$	0.6	0.23 - 1.56
Arg /Arg	3	9.7	5	8.3	0.0	$p < 0.9$	1.2	0.26 - 5.29

У исследуемых группе больных с ЭТ по сравнению группе пациентов с ИП частота распределение драйверных-соматических мутаций CALR52del было следующим:

Доля CALR2+ положительного генотипа гена CALR52del было определено достоверно выше в группе пациентов с ЭТ чем у больных с ИП (13.0% против 1.7% соответственно). (таб.2).

При наличии CALR2+ положительного генотипа полиморфного маркера CALR52del вероятность определение ЭТ повышается на 8.8 раза больше чем ИП. ($\chi^2=5.6$; $P=0.02$; OR=8.8; 95% CI:1.44-53.52).

Таблица- 2

Различия в частоте фактора CALR2 (CALR52del) в группах пациентов с ЭТ и ИП.

Фактор	Количество обследованных				χ^2	p	OR	95% CI
	ЭТ		ИП					
	n	%	n	%				
Есть (CALR2+)	7	13.0	1	1.7	5.6	$p < 0.02$	8.8	1.44 - 53.52
Нет (CALR2-)	47	87.0	59	98.3	5.6	$p < 0.02$	0.1	0.02 - 0.69

Частота встречаемость CALR2- отрицательного генотипа у больных с ЭТ было значимо ниже с сравнением больными с ИП. (87.0% против 98.3% соответственно $\chi^2=5.6$; $P=0.02$; OR=0.1; 95% CI:0.02-0.69). (рис.1). Таким образом, при обнаружение данного генотипа

ВОЗМОЖНОСТЬ

ВЫЯВЛЕНИЕ

ЭТ

отсутствует.

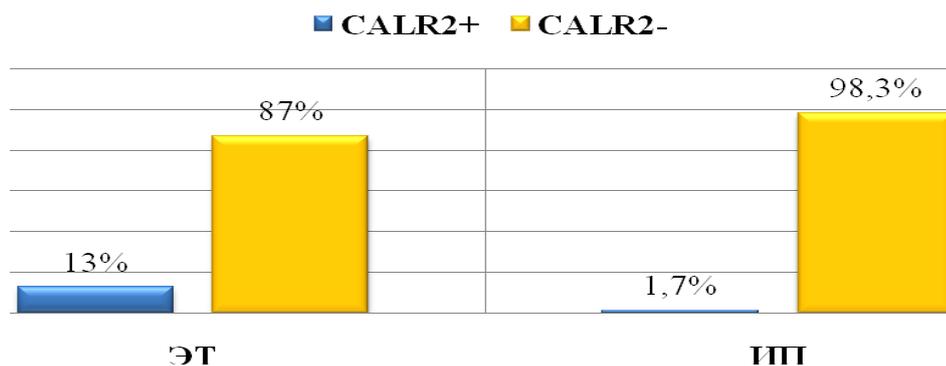


Рис. 1. Распределение генотипов полиморфизма CALR2 (CALR52del) в группах пациентов с ЭТ (n=54) и в группе с ИП (n=60)

Выводы

Таким образом, у пациентов с ЭТ в сравнении с больными ИП выявлено достоверное повышение частоты встречаемости CALR2+ положительного генотипа гена CALR52del. При наличии CALR2+ положительного генотипа гена CALR52del шанс обнаружение ЭТ повышается на 8.8 раза больше чем ИП. Носительство полиморфизма Pro72Arg гена TP53 не является самостоятельным маркером для выявления ЭТ по сравнению с больными ИП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Миелопролиферативные новообразования /Москва: Литтерра. – 2016. – 304 с.
2. Жигулёва Л.Ю. Научно-организационные основы совершенствования качества медицинской помощи больным с опухолевыми заболеваниями системы крови /Автореферат дисс. докт. мед.наук, СПб. - 2017. –35с.
3. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н. и соавт. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.) //Клиническая онкогематология. – 2021. – Т.14, № 2. – С. 262–298. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298
4. Raza S., Viswanatha D., Frederick L. et al. TP53 mutations and polymorphisms in primary myelofibrosis // Am J Hematol. 2012; 87(2): 204–6. doi: 10.1002/ajh.22216.
5. Саврилова А.М., Ахмадеев А.Р., Хайруллов А.С. Аномалии кариотипа при хронических миелопролиферативных неоплазиях // Практическая медицина. – 2015.– № 4. – С. 99 –100.
6. Kvasnicka H.M. The differential diagnosis of classical myeloproliferative neoplasms (MPN): the updated WHO criteria // RinshoKetsueki. – 2019. – Vol. 60, №9. – P. 1166-1175.
7. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Классические Rh-негативные миелопролиферативные неоплазии // Клиническая онкогематология. – 2015. – Т. 8, №2. – С. 201–232.
8. Ortmann C.A., Kent D.G, Nangalia J., et al. Effect of mutation order on myeloproliferative neoplasms // N Engl J Med. 2015; 372(7): 601–12. doi: 10.1056/NEJMoa1412098.
9. Agarwal M.B., Malhotra H., Chakrabarti P. et al. Myeloproliferative neoplasms working group consensus recommendations for diagnosis and management of primary myelofibrosis, polycythemia vera, and essential thrombocythemia. Indian J Med Paediatr Oncol. 2015; 36:3—16. doi: 10.4103/0971-5851.151770
10. Xiao Z., Chang C.S., Morozova E. et al. Impact of myeloproliferative neoplasms (MPNS) and perceptions of treatment goals amongst physicians and patients in 6 countries: an expansion of the MPN // landmark survey. 2019; 3(s1): 294–5. doi: 10.1097/01.hs9.0000561008.75001.e7.

Поступила 09.02.2022